

Über einen Fall von Agranulocytose nach Sinusthrombose

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin der hohen medizi-
nischen Fakultät der Johann-Wolfgang-
Goethe-Universität zu Frankfurt a. M.

Vorgelegt von
KARL HEINRICH SOMMER
Arzt aus Bad Ems/Lahn

Februar 1952

Über einen Fall von Agranulocytose nach Sinusthrombose

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin der hohen medizi-
nischen Fakultät der Johann-Wolfgang-
Goethe-Universität zu Frankfurt a. M.

Vorgelegt von
KARL HEINRICH SOMMER
Arzt aus Bad Ems/Lahn

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt a. M.



Dekan: Prof. Dr. H. Naujoks
Referent: Prof. Dr. A. Blohmke

In dankbarer Erinnerung an meinen verstorbenen Vater

Dr. med. Otto Sommer

Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung.
- II. Neuere Ansichten über Pathogenese und Ätiologie der Agranulocytose.
- III. Darstellung des Falles und Zusammenfassung des Krankheitsverlaufs.
- IV. Zusammenfassung der Symptomatik der Sinusthrombose unter besonderer Berücksichtigung ihrer Toxizität und ihrer Einwirkung auf das Knochenmark.
- V. Zur Ätiologie und Pathogenese des beschriebenen Falles von Agranulocytose.
- VI. Literaturverzeichnis.
- VII. Zusammenfassung.
- VIII. Lebenslauf.

Über einen Fall
von Agranulocytose
nach Sinusthrombose

Nach der heutigen klinischen Auffassung unterscheidet man bei der Agranulocytose zwischen der chemisch-, meist medikamentös-allergischen und der infektiös-, oder toxisch-allergischen Ursache der Erkrankung. Dabei sind beide Arten der Entstehung verschiedenen Variationen unterworfen und nicht immer klar voneinander abzugrenzen, zumal Ätiologie und Pathogenese der Agr. *) in ihren letzten Einzelheiten noch immer ungeklärt sind.

Im Folgenden soll über einen Krankheitsfall berichtet werden, bei dem auf dem Boden einer otogenen Infektion eine Schädigung des blutbildenden Apparates zustande kam, ein Ereignis, das zweifellos eine große Seltenheit darstellt.

Es handelt sich dabei um eine 56jährige Patientin, die — schon seit ihrer Kindheit an chron. Ohreiterung leidend — am 7. 1. 1950 wegen einer Cholesteatomeiterung rechts und Sinus- und Jugularis-thrombose in der Universitätsklinik Frankfurt a. M. mehrmals operiert wurde. Im Anschluß an den ersten Eingriff kam es unter schlagartigem Absinken der Leukocytenzahl bis auf 700/cmm zu den Erscheinungen einer Agr., die erst nach verschiedenen Komplikationen im Verlauf der über 7 Monate andauernden Behandlung zurückgingen.

Der ausführlichen Beschreibung des Falles soll ein kurzer Überblick über die Entwicklung der Agranulocytoseforschung und eine Zusammenfassung neuerer Ansichten über Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung vorangestellt werden.

Seit dem Jahre 1922, in welchem WERNER SCHULTZ in der Sitzung des Vereins für innere Medizin in Berlin an Hand von fünf beobachteten Fällen, die „neue Krankheit“ Agranulocytose näher beschrieb, wurden zahlreiche Beobachtungen ähnlicher Art mitgeteilt, die jedoch keineswegs einheitlich sind, und bei denen die Meinungen über Genese und Wesen der Erkrankung weit auseinander gehen.

Der von SCHULTZ geprägte Name hebt das Wesentliche des Leidens hervor: einen schweren Mangel an granulierten weißen Blutzellen, der nicht als eine der bekannten, vorübergehenden Leukopenien aufzufassen ist, sondern eine folgenschwere Insuffizienz des gesamten Leukocytensystems darstellt.

*) Agr. == Agranulocytose.

W. SCHULTZ war jedoch nicht der erste, der von derartigen Krankheitszuständen wußte. I. B. SCHWARZ berichtet schon 1904 über einen Fall — es handelt sich um ein 9jähriges Kind —, bei dem im Verlauf einer sepsisähnlichen Erkrankung mit Nierenabscess nur einkernige Elemente im Blut gefunden wurden. TURK schrieb 1907 über „Septische Erkrankungen bei Verkümmern des Granulocytensystems“, STURSBURG beschrieb 1912 einen tödlichen Fall einer Streptokokkensepsis, wobei unter 900 weißen Blutzellen kein einziger polynukleärer Leukocyt gefunden wurde.

Während der Zeit der großen Grippeepidemie 1919/20 kamen durch VERSE und MAX MEYER fünf Fälle zur Veröffentlichung, welche nach ihren klinischen Symptomen und typischen Verläufen wohl als Agranulocytosefälle aufzufassen sind.

W. SCHULTZ kam bei der Zusammenfassung seiner Beobachtungen zu folgender Feststellung: es handelt sich bei der Agr. um ein Krankheitsbild mit eigenartigen gangränisierenden Prozessen im Bereich des Mundes und des lymphatischen Rachenringes, das plötzlich mit schwerem Krankheitsgefühl und hohem Fieber beginnt. In manchen Fällen sind an Zahnfleisch, Zunge, Larynx, Genitalien und Anus ebenfalls Ulcerationen oder Nekrosen nachzuweisen. Im Blutbild sind Leukocytenstürze bis auf wenige hundert die Regel, wobei die polynukleären und eosinophilen Zellen bis auf Null herabgesunken sein können. Das rote Blutbild ist kaum verändert, die Zahl der Blutplättchen ist unbeeinflusst.

Es werden mit geringen Ausnahmen nur Frauen von dem Leiden befallen. Stets ist Ikterus vorhanden, oft eine klinisch nachweisbare Vergrößerung von Leber und Milz. Der Verlauf ist ausgesprochen foudroyant, fast immer mit tödlichem Ausgang. Als Krankheitsursache nahm SCHULTZ ursprünglich einen spezifischen Erreger an.

Im Anschluß an diese ersten Beobachtungen von SCHULTZ 1922 und fast gleichzeitig von FRIEDEMANN, häufen sich die Mitteilungen in der Literatur (REYE, BANTZ, MUMME) bei denen das klinische Bild außerordentlich variiert, das Kardinalsymptom, der Granulocytenschwund, in allen Fällen jedoch bestehen bleibt. Mit der steigenden Zahl von kontrollierbaren Agr.-fällen veränderten sich die Ansichten über Klinik und Verlauf der Erkrankung. SCHULTZ wich von seiner Symptomatik ab, indem er den Ikterus nicht mehr als notwendiges Symptom auffaßte und zugab, daß von Agr. ebenso männliche Personen und auch Kinder befallen werden können.

1933 wies der holländische Arzt DE VRIES auf die Möglichkeit der Einwirkung von Präparaten der Pyrazolonreihe und Barbitursäurederivaten auf das Zustandekommen der Agr. hin. Unabhängig von DE VRIES wurde auch im gleichen Jahr von amerikanischen

Autoren dem Amidopyrin eine große Einwirkungsmöglichkeit auf das Granulocyten-system zugeschrieben.

Seit der DE VRIES-schen Veröffentlichung nahm die Literatur über Agr. zu, und es häuften sich die Mitteilungen von Fällen, bei denen ein Pyrazolon- oder Barbitursäureabkömmling für den Ausbruch der Erkrankung verantwortlich gemacht wurde. Auch setzte sich in den folgenden Jahren ein Wandel in der Auffassung des Krankheitsbegriffes durch, derart, daß an Stelle einer ätiologisch einheitlichen Erkrankung nur ein einheitlicher pathogenetischer Mechanismus als Grundlage anerkannt wurde, dem verschiedene Ursachen zugrunde liegen können. Erstmals wurde allergischen Vorgängen eine wesentliche Möglichkeit eingeräumt. Es erfolgte die Trennung zwischen symptomatischen oder Begleit-Agranulocytosen und der essentiellen Form der Erkrankung.

Mit der großen Zahl der in den letzten 15 Jahren dargestellten, klinisch keinesfalls einheitlichen Fälle, sind auch die Meinungen über Wesen und Ätiologie dieser Erkrankung verschieden. Vorherrschend in der Literatur sind zur Zeit die Beschreibungen von Agr. nach verschiedenen Arzneimitteln oder anderen auf das Knochenmark im Sinne einer Granulopenie wirkenden Stoffe. Unter dem beherrschenden Eindruck dieser zahlreichen medikamentösen Agr. mit ihrem scheinbar leicht verständlichen Kausalzusammenhang tritt die Bedeutung der infektiös-allergischen Agr. scheinbar zurück. Bei dieser handelt es sich (nach BOCK) um eine Überempfindlichkeitsreaktion des granulopoetischen Gewebes, das, durch die wiederholte Einwirkung nicht genau faßbarer Keimmengen oder Bakterienstoffe sensibilisiert, im Sinne einer anaphylaktischen Krise reagiert.

Dabei kommt es — im Gegensatz zu den Erschöpfungs- oder Verbrauchneutropenien, wie sie bei verschiedenen septischen Zuständen oder foudroyanten Bakteriämien vorkommen — in kurzer Zeit, oft in wenigen Stunden, zu einem katastrophalen Absinken der Leukocytenzahl im Blut.

Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, einen in der Univ.-Ohrenklinik Frankfurt/M. beobachteten Fall zu beschreiben, welcher im Gefolge einer Sinusthrombose das Bild einer Agr. darbot. Dabei soll der Versuch gemacht werden, die dem Ohrenarzt imponierenden Zusammenhänge zwischen otogenem Infekt und Veränderungen des weißen Blutbildes zu klären.

Die Klinik der Agr. soll unberücksichtigt bleiben, jedoch interessieren besonders die neueren Ansichten über Ätiologie und Pathogenese der Agr., bezogen auf den dargestellten Fall, und seine Einreihung in die Gruppe der „infektiös-allergischen Agranulocytosen“.

II

Im Folgenden soll zunächst auf die neueren Ansichten über die Ätiologie und Pathogenese der Agr. eingegangen werden. Als richtunggebende Literatur dient der Darstellung außer den im Literaturverzeichnis aufgezählten Quellen besonders H. E. BOCKs „Agranulocytose“ (Vorträge aus der praktischen Medizin 18. Heft 1946) und der 2. Band des „Handbuch für innere Medizin“ von BERGMANN-FREY, 1951.

Aus der Fülle der in der Literatur beschriebenen Agr.-fälle sollen einige herausgegriffen werden, bei denen, analog dem zu beschreibenden „Fall Weber“, vermutlich pathogenetische Beziehungen bestehen zwischen infektiösen Herden im Kopfgebiet und dem granulopoetischen System.

H. E. BOCK schlägt in seiner Veröffentlichung eine Einteilung leukopenischer Zustände in 5 Gruppen vor. Das BOCK'sche Schema sei hier aus der großen Zahl der in der Literatur vorgeschlagenen Einteilung der Agr. herausgegriffen.

1. Verdrängungsneutropenien.

Durch Osteosklerosierung (Marmorknochenkrankheit), Tumoren, insbesondere Tumormetastasen, Lymphadenosen, Retikulosen, Speicherkrankheiten.

2. Ausrottungsneutropenien.

Durch strahlende Energie (Röntgen, Radium, Thorium X, Mesothorium) oder durch Markgifte (Benzol, Xylol, Toluol, Hydrochinon, o-Oxybenzoesäure, Dinitrophenol u. a.)

3. Erschöpfungs- oder Aufbrauchneutropenien.

a) idiopathisch: Schwund des Keimgewebes, meist unscharf begrenztes Teilbild von Panmyelopathie.

b) symptomatisch: bei Sepsis, vor allem bei chronischen Staphylokokken-, Streptokokken- und Tuberkelbazilleninfektionen. Vielleicht auch bei der Lymphogranulomatose. Wahrscheinlich gibt es auch Giftwirkungen auf das Mark, die durch langdauernde Anspannung seiner Regenerationsleistung schließlich zum leeren Mark führen.

4. Drosselungsneutropenien.

- a) Fernbremsung bei reticuloendothelialer Überfunktion und bei splenogener Markhemmung.
- b) Ausschwemmungsblockade, lokal in Mark, zentral über Granulocytenzentrum.
- c) Reifungsstillstand bzw. -störung.

5. Überempfindlichkeitsagranulocytosen. (Siehe Tabelle)

Auf dem Boden einer allergischen Reaktionslage des Granulocytensystems mit dem Mechanismus der anaphylaktischen Krise:

- a) chemisch, meist medikamentös-allergisch.
- b) **infektiös-allergisch.**

Das BOCK'sche Schema wird ergänzt von einer Tabelle, in der Medikamente und Infekte, die eine Überempfindlichkeitsagr. auslösen können, angegeben sind:

I. Medikamente, die eine Überempfindlichkeitsagr. auslösen können:

Amidopyrin-Pyramidon, (BOCK führt 133 Medikamente auf, die Pyramidon enthalten)

Antipyrin (41 Medikamente)

Aspirin

Atophan

Barbitursäuren

Chinin

Dinitrophenol

Gold, Crisalbine, Lopion, Sanocrysin, Solganal.

Jod

Phenacetin

Quecksilber, Mesuroil

Salvarsan, Acetylarsan, Arsphenamin, Myosalvarsan, Neoarsphenamin, Neodiarsenol, Neosalvarsan, Protarsol, Rhodarsan, Silbersalvarsan,

Spirocid, Stovarsol, Sulfarsenol

Stibium: Neostibosan, Harnstoffstibamin

Sulfonamide

Sulfapyridine

Sulfathiazole

Wismut.

II. Infekte, die Überempfindlichkeits-Agr. bahnen können:

Grippe

Diphtherie

Malaria

Scharlach

Masern

Kala-Azar

Typhus

Paratyphus

Bang

Fokalinfektionen

Rheumatismus.

Bei dieser Einteilung nach BOCK fällt zunächst auf, daß die idiopathische Form, die reine Schultzsche Agr., bei der also keine primäre Krankheit in Frage kommt, nicht aufgeführt ist. BOCK lehnt diese Trennung in symptomatische und kryptogenetische Agr. ab, da er überzeugt ist, daß auch die kryptogenetische Form auf einem allergischen Geschehen basiert, dessen Ursache eines Tages geklärt sein wird.

Auch HEILMEYER und BEGEMANN erkennen bei der Besprechung der Klinik der Schultzschen Agr. die Einwände und Zweifel verschiedener Autoren (W. H. VEIL u. a.) an, die dazu neigen, die Agr. nicht als Krankheitsbegriff, sondern nur als bestimmtes Symptomenbild zu bezeichnen.

Nach obigem Schema wären also nur zwei große Gruppen von Neutropenien zu besprechen:

a) Die chemisch, meist medikamentös-allergische Agr., und

b) Die infektiös allergische Agr.

Letztere interessiert besonders im Hinblick auf den noch zu beschreibenden „Fall Weber“.

Beide Gruppen haben nach BOCK pathogenetisch folgendes gemeinsam:

„Im allgemeinen nicht giftige Arzneimengen, nicht faßbare Keimmengen oder Bakterienstoffe des chronischen Infektes stoßen auf ein durch wiederholte Einwirkung dieser Stoffe sensibilisiertes, also erworben hyperergisches, vielleicht auch einmal auf ein von vorneherein idiosynkrasisches Granulocytensystem, und bewirken eine anaphylaktische Krise des granulopoetischen Gewebes.“

DENNIS hat schon 1939 Versuche durchgeführt und veröffentlicht, die zu dieser neueren Ansicht BOCKS in Beziehung gebracht werden können.

Es handelt sich dabei um einen Fall von Agr. nach Mastoiditis. Ein 5jähriger Junge hatte eine schleichend beginnende Mastoiditis, die anfangs bloß als Otitis diagnostiziert wurde. Erreger: Streptokokkus hämolyticus. Plötzliche Granuloctytenstürze ließen eine Agr. erkennen. Nach der Radikaloperation ging die Agr. zurück, der Fall lief in Genesung aus.

Der Erreger der Erkrankung wurde, nachdem er isoliert war, zu Tierexperimenten verwandt. Dieselben bestanden darin, daß man die Bakterien in Kapseln in die Bauchhöhle von Ratten einbrachte, wo sie künstliche Foci bildeten. Eine Ratte kam im Operationsschock um, bei der zweiten hielten die Kapseln nicht dicht, die Bakterien kamen in die Bauchhöhle und führten zu einer tödlichen Peritonitis.

Von den drei übrigen lebte eine 10½ Stunden, die andere 17 Stunden und die dritte 43 Stunden. Alle drei zeigten eine große LEUKOPENIE, Leukoc. unter 2000 und die Prozente der Neutrophilen zwischen 24 und 60, Rechtsverschiebung. Prämortal entstand eine Septikämie, verursacht von einer Pasturella, welche eine Leukocytose zu verursachen pflegt. Bei der Sektion der Ratten fand man die unversehrten Kapseln. Das Mark der Röhrenknochen zeigte gehemmte Reifung und beginnende Atrophie und Verminderung der myelo-poetischen Elemente.

Kontrollversuche mit Amidopyrin ergaben das Gegenteil: Hyperplasie der myelogenen Elemente, nie eine Leukopenie.

Mit diesen Versuchen hat DENNIS somit schon 1939 die Einwirkung von Foci (in diesem Fall künstlich im Tierexpiment implantierte) auf das leukopoetische System nachzuweisen versucht; er ist mit seinem Ergebnis der heutigen Auffassung von BOCK sehr nahe gekommen.

Auf Grund des veränderten Markbildes mit gelegentlichen kleinen Nekrosen, Verödungen und Änderungen der kolloidchemischen Feinstruktur, nimmt BOCK einen auch im Knochenmark lokalisierten Schaden an. Er sieht das Wesen der Agr. im Gegensatz zu FITZHUGH, HENNING u. ROHR nicht in einer Reifungshemmung bei der Granulopoese, sondern geht davon aus, daß der Agr. eine anaphylaktische Krise zugrunde liegt, wobei das Knochenmark als Schockorgan dient.

Von HEILMEYER u. BEGEMANN wird ebenfalls auf den Mechanismus des anaphylaktischen Schocks hingewiesen. Die akut einsetzende Granulocytopenie, die sich oft in wenigen Stunden vollzieht, kann unmöglich durch ein Versagen des Knochenmarks allein erklärt werden. Außerdem sprechen bei der akuten Agr. Schüttelfrost, Temp., Ikterus und plötzliches schweres Krankheitsbild für die Annahme einer Anaphylaxie.

Außer dem Leukocytenschwund nehmen HEILMEYER u. BEGEMANN im Gegensatz zu BOCK als eine der wesentlichsten Tatsachen in der Pathogenese eine Einstellung der Leukocytenbildung oder -reifung an. Die Ausschwemmung reifer Leukocyten bleibt somit aus. Daneben kommt es im Mark zu Störungen an den reifen Granulocyten. Die unreifen Vorstufen bleiben im Knochenmark liegen (Maturationsrest nach FITZ-HUGH und KRUMBHAR) und lassen das Markbild hyperlastisch erscheinen.

Bei der Arzneimittel-Agr. wird wohl nicht mehr daran gezweifelt, daß der Knochenmarksreaktion eine anaphylaktische Krise zugrunde liegt. Zu erwünscht wäre allerdings ein exakter Beweis in Form des Antikörpernachweises.

Neuerdings haben STAVITSKY u. ECKER durch Versuche an Kaninchen bewiesen, daß schwere Granulocytenstürze infolge von Antigen-Antikörperreaktionen ausgelöst werden können. Nach jeweiligen Antigeninjektionen kam es bei gleichzeitigem Komplementschwund zu einem auffallenden Absinken der Leukocytenzahl. Besonders bei den akuten, durch Arzneimittel ausgelösten Fällen scheint die anaphylaktische Genese Bedeutung zu haben. Bei den chron. Fällen ist HEILMEYER mehr der Ansicht, daß es sich um eine besondere Giftwirkung, einer Knochenmarkttoxikose handelt. Chron. Infekte spielen dabei eine besondere Rolle.

BOCK vergleicht den Ablauf der anaphylaktischen Reaktion bei der Agr. mit dem Mechanismus der „Masuginephritis“. Den letzten Vorgang der anaphylaktischen Krise lokalisiert er in die Granulocyten selbst, indem er annimmt, daß die über ein proteolytisches Ferment verfügenden Granulocyten mit dem Antigen reagieren. Bei wiederholter Gabe könnte sich diese Reaktion, die das Wesen der anaphyl. Krise ausmacht, gerade in diesen Zellen abspielen und die Vernichtung des gesamten Granulocytensystems erklären. Besonders interessiert sowohl bei HEILMEYER als auch bei BOCK der Begriff der „sensibilisierenden Vorkrankheit“ und die „sensibilisierende Herdinfektion“. Ähnlich wie man bei Nephritis oder Polyarthritis eine akute und unter Umständen lebensgefährliche Verschlimmerung erleben kann, wenn an dem respektiven Focus (Zähne, Tonsillen) manipuliert wird, deutet der Ausbruch einer Agr. im Anschluß an eine Zahnbehandlung z. B. an, daß Beziehungen bestehen zwischen einem Fokus im Kopfgebiet und dem leukopoetischen System.

Im Hinblick auf den noch näher zu beschreibenden „Fall Weber“ und zur Erläuterung des Begriffs „infektiös-allerg. Agranulocytose“ sollen im Folgenden 8 Fälle aus der Literatur herausgegriffen werden, bei denen ebenfalls im Anschluß an einen infektiösen Prozeß im Kopfgebiet eine Agr. auftrat.

Fall 1)

VAN DER MOLEN (1939): Ein 5jähriger Junge erkrankte mit grippalen Erscheinungen und leichter einseitiger Otitis media. Nach 5 Tagen verschlechterte sich der bis dahin gute A. Z. bei plötzlichem Fieberanstieg. Die Haut nahm eine fahlgelbe Tönung an, es traten kleine Haut- und submucöse Mundblutungen auf. Leber und Milz waren vergrößert. Die Blutuntersuchung ergab außer leichter Anämie und mäßiger Thrombopenie eine Leukopenie mit stärkster Agranulocytose.

Acht Stunden vorher war das Blutbild bis auf eine leichte relative Lymphocytose noch normal gewesen.

Weiterer Verlauf: Paracentese (Eiter und Blutkultur negativ), starke Mund- und Rachenblutungen, Hämatemesis. Die Blutungszeit war verlängert, es fiel auf, daß das Blut sich sehr schwer ausstreichen ließ. Genesung nach Pentosenucleotidtherapie (i. m.) geheilt nach zwei Wochen.

Das Besondere dieses Falles ist das vollständige Verschwinden der Segmentkernigen **innerhalb weniger Stunden** aus der Blutbahn. Diese von VAN DER MOLEN genau beobachtete Tatsache kann unmöglich durch ein Versagen des Knochenmarks allein erklärt werden, denn die experimentell berechnete Lebensdauer der Leukocyten wurde auf durchschnittlich 2 bis 3 Tage berechnet. Bei einer plötzlichen Einstellung der Granulocytenproduktion im Mark müßte es somit mindestens 2—3 Tage dauern, bis die weißen Blutkörperchen im Kreislauf verschwinden. Die plötzlichen Granulocytenstürze innerhalb weniger Stunden zeigen aber, daß in der Peripherie ein Zerfall stattfinden muß, oder daß die Granulocyten in die inneren Organe abwandern, ein Vorgang, der vom anaphylaktischen Schock her bekannt ist (HEILMEYER).

Fall 2)

LARSEN 1935: Eine 49jährige Frau mit langjähriger chron. rezidivierender Mandelentzündung klagt seit 10 Tagen neuerlich über heftige Schluckbeschwerden, 40° Fieber, später Schüttelfrost und leichte Gelbsucht. Bei Incision am oberen linken Mandelpol nur wenig Eiter. Bei der Aufnahme in die Klinik 38,8° Fieber. Peritonsilläre Schwellung rechts und starkes Infiltrat außen am Hals. 22 000 Leukocyten, darunter 90% Granulocyten. Blut steril. Eröffnung der tiefen Halsspatien legt einen tiefsitzenden Halsabszeß frei. Anschließend doppelseitige Mandelausschälung. Vorübergehende Besserung des Allgemeinzustandes und Temperaturrückgang. Wegen rapiden Leukocytenchwundes und Wiederverschlechterung des A. Z. am 6. und 7. Tag nach der Operation Röntgenbestrahlung der Röhrenknochen. Am 11. Tag nach der Operation Exitus. An diesem Tag nur noch 48 Leukocyten im cmm Blut. Keine Granulocyten.

Verfasser nimmt hier zunächst das Vorliegen einer postanginösen Septicämie an. Nachwirkend kam es durch Toxinwirkung zu einer Schädigung des Knochenmarks mit dadurch bedingter Agr. Die Möglichkeit einer Markschädigung durch die Mandelausschälung wird abgelehnt.

Fall 3)

THADDEAS und BAKKALOS 1940: Im Fall einer 43jährigen Patientin entwickelte sich eine recidivierende Agr. im Anschluß an eine plastische Operation zwecks Beseitigung schwerer narbiger Mundveränderungen. Die erste Agr.-Attacke lag etwas mehr als ein halbes Jahr zurück. Die zwei Wochen vor der Operation vorgenommene Blutuntersuchung hatte ergeben:

Leukoc:	5 000
davon Stäbe	5 %
Segmentk.	34 %
Lymphoc:	57 %
Mono:	4 %

Der Fall lief in Genesung aus, im Knochenmark bestand auf der Höhe der Erkrankung eine myelocytär-metamyelocytäre Reaktion.

Als weitere Beispiele für infektiöse allergische Agr. können verschiedene Fälle aus der Zahnheilkunde gebracht werden, bei denen ebenfalls im Anschluß an einen Fokalinfekt, und besonders nach operativen Eingriffen an solchen, plötzlich eine Agr. zum Ausbruch kam.

Fall 4)

COLARIZI 1933: Verfasser berichtete über eine 60jährige Patientin, die außer einer Alveolarpyorrhoe, an der sie seit 10 Jahren leidet, keine wesentlichen Erkrankungen durchgemacht hatte. Ein Monat vor Eintritt in die Klinik influenziforme Erscheinungen. Dann trat eine Angina mit anhaltend hohen Temperaturen auf. Fötide, schmierige Beläge. Die Blutzählung ergab eine auffallende Leukopenie von 1000 Zellen bei völligem Fehlen von immaturren Granulocyten und Polymorphkernigen. Behandlung mit Röntgenbestrahlung und Bluttransfusionen. Langsame Heilung nach Komplikationen (Speicheldrüsenabszeß, Zystitis).

Fall 5)

BRYANT 1934: Der Verfasser hatte früher über eine 50jährige Patientin berichtet, die an „Schultz'scher Angina“ litt, und durch 88 subkutane Injektionen von Leukocytenextrakt anscheinend völlig geheilt worden war.

Zwei Jahre später hatte die Patientin, trotzdem sie dringlich gewarnt worden war, irgend einen, die Mundschleimhaut involvierenden Eingriff vornehmen zu lassen, sich 9 Zähne ziehen lassen. Es war

sofort Fieber und Schüttelfrost aufgetreten. Die Untersuchung ergab schmierige, granulöse Beläge in den Alveolen der gezogenen Zähne und in deren Umgebung. Das Blutbild zeigte eine hochgradige Leukopenie (ausschließlich Lymphocyten).

Trotz Injektionen von Leukocytenextrakt und zwei Bluttransfusionen starb die Patientin zwei Tage nach der Einlieferung.

Verfasser weist darauf hin, wie vorsichtig die Heilung der Agr. beurteilt werden muß. Operationen in der Mundhöhle sollten bei Patienten, die eine Agr. überstanden haben, unbedingt vermieden werden.

Fall 6)

MENNING 1937: Verfasser schildert einen Fall von Agr. bei einem 40jährigen Pat., der nach Extraktion von zwei Zähnen zum Tode führte. Die Operation verlief ohne Schwierigkeiten, doch wurde der Pat. nach 7 Tagen dem Krankenhaus überwiesen, da starke Schmerzen und hohes Fieber auftraten. Die Wunde wurde gereinigt und sondiert, wobei im Grunde des ausgedehnten Wundkraters rauher Knochen vorgefunden wurde und straffe weiße Gewebzüge, die mit der intakten Gingiva des Gaumens zusammenhingen. Während nun der Prozeß am Oberkiefer zum Stillstand kam, trat trotz dreimaliger Blutübertragung ein katastrophaler Abfall der Leukocyten ein. 19 Tage nach der Extraktion erfolgte der Tod.

Fall 7)

HANAUER 1936: Es handelt sich um eine 53jährige, seit 6 Jahren im Klimakterium befindliche Patientin, die seit Jahren an Diabetes mit starker Hyperglykämie und außerdem an Parodontose leidet. Es wurde bei ihr eine Zahnextraktion im Rausch vorgenommen. Nach zwei Tagen heftige Schmerzen in der Umgebung der Extraktionswunde. Temp. 39,0°. Weiterhin ausgedehnte Nekrosen in der Umgebung des Wundgebietes. Zunehmender Kräfteverfall. Vier Tage nach der Op. bestätigt das Blutbild den Verdacht auf Agr. Es werden die mit eitriger Entzündung befallenen Zähne extrahiert. Danach langsamer Anstieg der Leukocyten und Abfall der Temperatur. Es wurden keine therapeutischen Mittel angewandt, nur der Diabetes wurde weiterbehandelt. Außer an der Gingiva bestanden nirgends gangränisierende Prozesse, so daß die parodontären Herde als Ursache für die Agr. in Frage kommen. Als dispositioneller Faktor käme die endokrine Störung hinzu, ohne die, nach Ansicht des Verfassers, die Agr. nicht zum Ausbruch gekommen wäre.

Fall 8)

ZIELFELDER (Diss. 1941): Bei einem 21jährigen Soldaten entwickelte sich im Anschluß an eine Zahnextraktion eine dentogene Infektion. Der Prozeß war von der leeren Alveole aus auf die rechte Oberkieferhöhle übergegangen und hatte neben einer eitrigen Sinus-

itis maxillaris zu einer beginnenden Osteomyelitis des Oberkieferknochens geführt. Im Bereich mehrfacher Goldprothesen des Ober- und Unterkiefers entstand das Bild einer marginalen Parodontose. Klinisch war das Krankheitsbild mit den Symptomen einer Agr. abgelaufen. (Absinken der Leukocyten auf 200, nekrotische Beläge an den Tonsillen). Mit der eitrigen Alveole als Streuherd war zunächst nach der Ansicht des Verfassers, als Fernwirkung der fokalen Infektion auf das Knochenmark die Agr. entstanden. Ob und wie weit die verabreichten Medikamente bei der Entstehung der Agr. beteiligt waren, ist nicht genau festzustellen. Verfasser ist jedoch sicher, daß die über die Zahnalveole erfolgte Infektion an der Entstehung der Agr. beteiligt war. Nach dem Abklingen der Agr. war dann allerdings die Sepsis, welche durch die auf die Oberkieferknochen fortgeleiteten Infekte entstanden war, in den Vordergrund gerückt. Sie führte schließlich auch den Tod herbei.

Wenn in den oben wiedergegebenen Fällen nicht immer auf die Möglichkeit einer Arzneimittel-Agr. eingegangen wird, darf man doch annehmen, daß sich die Verfasser mit diesem außerordentlich wichtigen ätiologischen Faktor auseinandergesetzt haben.

Alle Darstellungen haben eines gemein: Die Veränderungen im Blutbild und vor allem der meist schlagartig einsetzende Leukocytensturz tritt nach Infekten im Kopfgebiet (oder nach Eingriffen an solchen) auf. Das wiederholt beschriebene agranulocytäre Syndrom ist also mit Sicherheit Folge der Infektion und nicht umgekehrt.

Es sind mit Absicht nur Fälle gewählt, die sich nach Infekten im Kopfgebiet entwickelten, nicht nur weil diese in der Literatur überwiegen, sondern weil sie im Hinblick auf die folgende Darstellung eines Falles aus der H.N.O.-Klinik besonders interessieren.

Der Ausbruch einer Agr. ist aber keinesfalls allein von den bisher besprochenen Vorgängen abhängig. Nach wie vor halten die Autoren eine Menge anderer Faktoren beim Zustandekommen der Krankheit für mit ausschlaggebend. Geschlecht, Alter (am stärksten ist das Lebensalter zwischen 40 und 65 betroffen) und Konstitution, wie WITTS, STRASSER, KIRBERG, RAYNAUD u. a. betonen, spielen eine besondere Rolle, ohne daß jedoch überzeugende Beweise dafür beigebracht worden wären.

BOCK spricht von der „Kette der Bedingungen“, die zum Zustandekommen eines allergischen Geschehens gegeben sein muß, und weist mit SCHITTENHELM darauf hin, daß aus dem Zusammenwirken humoraler und hormonaler sowie nervaler, infektiöser und toxischer Faktoren eine Agr. entstehe.

SCHILLING rechnet Strapazen, Unterernährung und psychische Momente zu den begünstigenden Faktoren bei bestehender Anlage. Dabei wird von BOCK auch der Einfluß einer zentralen Steuerung (Nucleus präventrikularis) in Erwägung gezogen.

III

Die Beobachtung eines Falles von Agr. nach Sinusthrombose gibt wegen der Seltenheit einer solchen Komplikation Anlaß zu seiner Mitteilung und näheren Erörterung der Zusammenhänge zwischen chron. otogenem Infekt, Sinusthrombose und Agranulocytose. Dabel sollen bei der Zusammenfassung des Falles die im vorigen Kapitel erörterten neueren Ansichten über Pathogenese und Aetiologie der Agr. berücksichtigt werden.

KRANKENGESCHICHTE.

ANAMNESE: Es handelt sich um die 55jährige Ww. Berta Weber, die schon seit 1920 an doppelseitiger, chronischer Ohreiterung litt. Die Pat. war, abgesehen von dem dauernden Ohrlaufen, nie ernstlich krank. Ihre Familienanamnese zeigt keine Besonderheiten.

1924 war sie zweimal beim Facharzt. Nach der Behandlung mit Ohrtropfen ließ die Sekretion aus dem rechten Ohr vorübergehend nach. In den folgenden Jahren hat sich die Pat. nicht weiter behandeln lassen, erst im Sommer 1945 suchte sie wegen Kreislaufstörungen und Schwächezuständen wieder ihren Hausarzt auf, der sie mit Kreislaufmitteln behandelte.

Die Pat. hat eine starke Abneigung gegen Tabletten und Pillen, sie gibt an, in den letzten Jahren keinerlei Medikamente genommen zu haben.

JETZT: Ende Dezember 1949 klagte Frau W. plötzlich über Schwindel und Ubelkeit mit Erbrechen, und kam am 5. 1. 1950, nachdem sie der Hausarzt mit Chinin-Redoxon (15 Dragées) behandelt hatte, im Krankenhaus Riederwald zur stat. Aufnahme.

Der Aufnahmebefund zeigte ein septisches Krankheitsbild mit meningitischen Symptomen und Temperaturen um 39°. Die Lumbalpunktion ergab klaren Liquor mit 26/3 Zellen.

B.S.G. 46/74, **Leukocytenzahl:** 8 600,

Das Diff.-Blutbild war, abgesehen von einer geringen Linksverschiebung, unauffällig.

Internistisch war kein krankhafter Befund zu erheben.

Auf Supronalgaben (2 mal 8 g) am 5. 1. 50 fiel die Temp. von 39 auf 38°. Der hinzugezogene Ohrenarzt stellte eine **otogene Sepsis**, ausgehend vom rechten Ohr fest, und sorgte für die sofortige Überweisung in die H.N.O.-Klinik.

Bei der Aufnahme hier ergab sich folgender

BEFUND:

Ohren: links: Trfl. narbig verändert, hinten oben fast randständiger Defekt, trocken.

rechts: Gehörgang von großen Polypen ausgefüllt, Trfl. nicht sichtbar. Teigige schmerzhaftige Schwellung hinter dem rechten Ohr.

Nase: frei, Deviation rechts.

Mund: Tonsillen klein, reizlos. Rachenhinterwand gering gerötet. Mundschleimhaut und Zunge unauffällig.

An den inneren Organen war kein krankhafter Befund zu erheben.

Pat. trägt li. eine Augenprothese.

Lippencyanose, kleiner, arrhythmischer Puls.

Leber nicht vergrößert, Milz nicht palpabel.

Lasègue: Ø

Kernig: Ø

Beim Anheben des Kopfes starke Nackenschmerzen und Widerstand. (Nackensteifigkeit)

Hörprüfung: rechts: Ø

links: 050 Fl.Z.

Pat. gibt schwerlich Auskunft, es besteht jedoch keine ausgesprochene Somnolenz.

DIAGNOSE: Cholesteatomeiterung re. Ohr, Sinusthrombose.

VERLAUF: Bei der am 6. 1. 50 durchgeführten Radikaloperation zeigte sich die Pauke von großen Cholesteatommassen ausgefüllt. Die Gehörknöchelchen waren völlig zerstört, das Cholesteatom reichte durch das zerstörte Tegmen tympani bis zur Dura der mittleren Schädelgrube. Letztere war sehr hyperämisch und wies gestaute, stark blutende Gefäße auf. Aus diesem Grund wurde der Sinus freigelegt, der speckig belegt erschien und erst oberhalb des oberen Knies seine bläuliche Farbe erreichte, während er nach unten bis zum Bulbus speckig belegt war. Der Sinus wurde punktiert, er erwies sich als thrombosiert. Nach Schlitzung des Sinus wurde der Thrombus mit dem Löffel entfernt.

Zur Unterstützung des Kreislaufs erhielt die Patientin postoperativ Cardiazol, Sympatol und eine Tutofusinfusion. Es wurden außerdem 1,2 Mill. E. Penicillin und 18 g Supronal gegeben.

Im Eiterausstrich vom 6. 1. ließen sich weiße, nicht hämolysierende Staphylokokken nachweisen.

7/1 50. Die Pat. hatte die Operation verhältnismäßig gut überstanden. Die Kontrolle des Blutbildes deutete jedoch eine ernste Wendung des Krankheitsverlaufs an: die Leukocytenzahl war auf 1 800 Zellen abgesunken!

- 9/1 Die Leukocytenzählung ergab 1 800 und 1 200 weiße Zellen bei einem Hb-Wert von 57% und 3,3 Mill. Ery. Es wurde am selben Tag die alarmierende Diagnose AGRANULOCYTOSE gestellt. Sämtliche Medikamente außer Strophantin wurden abgesetzt. Noch am selben Tag kam eine Bluttransfusion von 320 ccm zur Durchführung. In der folgenden Woche wurden täglich 250—300 ccm gruppengleiches Blut übertragen.
- 10/1 Die Leukocytenzahl erreichte mit nur 700 Zellen ihren niedrigsten Wert. Die Temp. betrug 37,9°.
- 11/1 Am Morgen verschlechterte sich plötzlich wieder der A.Z. der Pat. Plötzlicher Temp.-Anstieg auf 40°, begleitet von starken Schüttelfrösten, ließen den Verdacht auf Thrombosierung der Vena jugularis aufkommen.
- In L.A. wurde die V. jugul. unterbunden. Dabei zeigten sich in ihrem oberen Bereich unterhalb des Mastoid geringe periphlebitische Verklebungen und Drüsenschwellungen. Die V. jugul. wurde nach Unterbindung der V. facialis und V. thyreoidea reseziert. Im oberen Abschnitt steckte ein dünner Thrombus.
- Am selben Tag stieg die Leukocytenzahl auf 1 250 an. Es wurden täglich 2 ccm Folsäure gegeben.
- 13/1 In der Nacht traten starke Schüttelfröste auf. Beim Verbandwechsel zeigte sich die Ohrwunde völlig nekrotisch, es hatten sich noch keine frischen Granulationen gebildet. Wegen der schlechten Heilungstendenz der Op.-wunde wurden täglich 2 g Streptomycin gegeben (Ges. 10 g, dann abgesetzt).
- 17/1 Nachdem sich die Pat. einige Tage relativ wohlgefühlt hatte, traten am 17. 1. erneut Schüttelfröste und Temp. um 38,9° auf. Die Leukocytenzahl stieg auf 7900.
- Beim Verbandwechsel zeigte die Op.-wunde am Rande einzelne frische Granulationen, die Halswunde verheilte ohne Komplikationen.
- Da sich die Leukocytenwerte wieder der Norm näherten, wurden die Transfusionen zunächst abgesetzt.
- 19/1 Am 19. 1., (rund 14 Tage nach der Radikaloperation) war bei der Kontrolle des Wundgebietes der obere Sinusstumpf thrombosiert, die Dura nekrotisch. Erneutes septisches Krankheitsbild mit hohen Temp.-zacken und Nackensteifigkeit zwang zur nochmaligen Sinusoperation.
- In L.A. und leichtem Chloraethylrausch wurde nach retroaurikulärem Horizontalschnitt der Knochen über dem Sinus transversus abgemeißelt, und der Sinus nach Freilegung lang geschlitzt. Er war fast bis zum Sinus rectus thrombosiert. Nach Entfernen der Gerinnsel trat eine reichliche Blutung auf, die jedoch nach Tamponierung sofort stand. Postoperativ wurden

- 300 ccm gruppengleiches Blut transfundiert und eine neue Sulfonamidbehandlung mit 8 gr. Eleudron begonnen.
- 21/1 Die Pat. war nach der Op. gut ansprechbar, Herz- und Kreislauffähigkeit waren gut. Die Leukocytenzahl betrug 7900 Zellen. Leider trat am 21. 1. eine weitere Komplikation in Form einer Harnretention hinzu, die tgl. Katheterisieren erforderte.
- 24/1 Der A.Z. der Pat. verschlechterte sich wieder. Sie hatte Schaum und Speichel vor dem Mund, war somnolent, aber noch ansprechbar. Im Lumbalpunktat fanden sich 375/3 Zellen. Neben der Sulfonamidbehandlung wurden tgl. 400 000 E. Penicillin gegeben. Die Herzunterstützung und Folinsäuretherapie ging weiter. Darauf besserte sich wieder langsam der Allgemeinzustand, die Pat. war wieder frischer und voll ansprechbar.
- 28/1 Am 28. 1. zeigte beim Verbandswechsel die Ohroperationswunde gute Granulationsbildung. Die Dura war noch grau, speckig belegt. Die Leukocytenzahl stieg auf 9 650 an.
Nach 14tägiger Behandlung mit insgesamt 147,5 g Sulfanomiden (67,5 g Eleudron u. 80 g Protocid) und 11,5 Mill. E. Penicillin trat weiter eine Besserung des Allgemeinzustandes ein. Die Harnverhaltung hielt jedoch weiter an.
- 21/2 Im Verlauf des Februar verheilte die Operationswunde weiter gut. Die antibiotische Behandlung wurde mit Aureomycin fortgesetzt. (tgl. 2,0 g, ges. 12 g).
Eine Rö.-Kontrolle der Lunge zeigte eine kleinapfelgroße Verschattung mit unscharfer Begrenzung in beiden Unterfeldern. Klinisch war ein Stauungskatarrh nachzuweisen. Am 21. 2. ließ endlich die Harnverhaltung nach, der A.Z. der Pat. machte weitere Fortschritte.
- 5/3 Anfang März klagte die Pat. über Schmerzen und Spannungsgefühl in der rechten Nackenseite. Die Temp. stieg wieder an. Im rechten Nackenteil fand sich ein tiefegelegener Abszeß, aus dem nach Incision und Gegenincision reichlich Eiter abfloß.
Die Temperatur fiel sofort nach der Abszeßeröffnung wieder auf 36,6°. In den folgenden Wochen zeigte die Operationswunde am Ohr weiter gute Heilungstendenz, die Incisionswunde im Nacken heilte sauber. Die Pat. fühlte sich weiterhin wohl. Außer den Kreislaufmitteln wurden 5 Tage lang 1 ccm Solarson gegeben. Die Leukocytenzahl war nach dem Eingriff auf 3 000 gesunken.
- 3/4 Anfang März ließ die Sekretion aus dem rechten Gehörgang nach, die retroaurikuläre Operationswunde war fast geschlossen.
- 25/4 Nach weiterer Besserung des A.Z. stellten sich am 25/4 Schmerzen im rechten Auge ein, die in der folgenden Woche zunehmen. Der Bulbus erschien leicht vorgewölbt.

- 6/5 Plötzlich einsetzende starke Chemosis, Protrusio bulb. re. Sehverschlechterung und ein Fundusbefund, der für eine retrobulbäre Stauung sprach, ließen bei gleichzeitiger Temp.-Erhöhung den Verdacht auf eine beginnende Cavernosusthrombose aufkommen. Nach einem Suprinalstoß (ges. 38 g) fiel die Temp. wieder zur Norm ab. Da die Beschwerden zunahmen, wurde nach massiver 3-tägiger Penicillintherapie die tiefgreifende Revision und Bulbusoperation durchgeführt. Nach dem Hautschnitt und dem Freilegen der Weichteile wurde der vordere Rand der Hinterhauptsschuppe freipräpariert und der Knochen in ca. 1—2 cm Breite vom Sinus-Durawinkel bis zur Wf Spitze weggenommen. Von hier aus konnte die Fossa digastrica vollständig von ihrer knöchernen Umrahmung entblößt und der Knochen im Bereich des Os occipitale an der Schädelbasis bis zum Foramen jugulare entfernt werden. Unter Zurückdrängung der Dura mit dem Cerebellum wurde die knöcherne Umrandung des früheren Bulbus nach allen Seiten verdünnt, sowie die restliche Pyramide nach medial zu, bis etwa 2—3 cm medial vom Foramen akustikus internus abgetragen. Jedoch zeigten sich weder an der Dura noch an den freigelegten Knochen irgendwelche pathologischen Veränderungen. Auch sonst konnte keine Entzündung oder Einschmelzung im Operationsbereich nachgewiesen werden.
- 7/5 Der A. Z. postoperativ war relativ gut. Auffallend war in den folgenden Tagen wieder ein Leukocytensturz bis auf 4 500 Zellen, nachdem die Zählung am Tage der Operation 10 500 Zellen ergeben hatte. Nach Bestimmung des Prothrombinspiegels wurde eine Dicumaroltherapie eingeleitet.
- 11/5 Beim Verbandwechsel war das Wundgebiet retroaurikulär mit frischen Granulationen bedeckt. Neben dem täglichen Penicillindepot wurden 17 Tage lang Streptomycin (ges. 14 g) und Aureomycin (ges. 10 g) gegeben.
- Die Pat. klagte lediglich noch über Schmerzen im rechten Oberlid. Die Schwellung und Rötung am re. Orbitalrand nahm weiter zu. Retroaurikulär besserten sich die Wundverhältnisse stetig.
- 15/5 Die Leukocytenzählung ergab 5 700 Zellen am 15. 5. und in den folgenden Tagen 5 100 und 5 800. Es wurden zwei Bluttransfusionen durchgeführt.
- Ende Mai brach endlich am rechten Oberlid ein Abscess durch. Nach der Eiterentleerung verschwanden die Beschwerden am rechten Auge. Der Prothrombinspiegel hielt sich jetzt um 36 % und das über 2 Wochen gegebene Dicumarol wurde abgesetzt. Am 31. Mai fiel plötzlich wieder die Leukocytenzahl auf 3000/cmm ab (davon 32 % Segmentkernige), es wurden wieder 200 ccm gruppengleiches Blut transfundiert.

In den folgenden Wochen stiegen die Leukocytenwerte nach vier weiteren Transfusionen wieder auf 6 000— 7 000 Zellen an. Unter langsamer Abheilung der ausgedehnten retroaurikulären Wunde besserte sich nun endgültig der Allgemeinzustand der über 7 Monate bettlägerigen Patientin.

- 19/6 Es erfolgte die Verlegung der kaum gehfähigen Rekonvalescentin in die orthopädische Klinik nach Schloß Gettenbach zur akt. und pass. Bewegungstherapie.

EPIKRISE.

Es handelt sich um eine 56jährige Patientin, die — schon seit ihrer Kindheit an chronischer Ohreiterung leidend — am 7. 1. 1950 wegen Cholesteatomeiterung (re. Ohr), und Sinus- und Jugularisthrombose in stationäre Behandlung aufgenommen wurde.

Bei der Radikaloperation zeigte sich das Cholesteatom bis zur Dura der mittleren Schädelgrube vorgedrungen, aus dem speckig belegten Sinus wurde ein Thrombus entfernt, der bis zum Sin. rectus thrombosierte Sin. transversus wurde geöffnet, desgleichen mußte die durch Thrombenmassen obturierte V. jugularis reseziert werden.

Im Anschluß an den ersten Eingriff kam es unter schlagartigem Absinken der Leukozytenzahl bis auf 700/cmm zu den Erscheinungen einer Agranulocytose, die erst im Laufe der über Monate andauernden Behandlung nach wiederholten Bluttransfusionen zurückgingen.

Komplizierend trat zu diesem schweren Krankheitsbild ein als Spätmetastase aufzufassender, tiefsitzender Nackenabscess sowie eine temporäre Harnverhaltung, die ständiges Katheterisieren erforderlich machte, hinzu.

Wegen plötzlich einsetzender starker Chemosis, Protrusio bulbi rechts und einem Fundusbefund, der für eine retrobulbäre Stauung sprach, wurde unter dem Verdacht einer beginnenden Cavernosusthrombose, vermutlich vom Sin. petr. inf. ausgehend, erneut operiert. Die Stauungserscheinungen im Bulbusbereich gingen daraufhin zurück, um aber wenige Tage später erneut aufzutreten, bedingt durch einen tiefsitzenden Oberlidabscess, dessen Genese wahrscheinlich in der Stauung zu suchen war. Nach Abscesseröffnung gingen die erwähnten Symptome wieder völlig zurück.

Während des Verlaufs kam es zu weiteren agranulocytotischen Schüben, die zeitlich mit den Operationen in Zusammenhang zu stehen schienen. Nach wiederholten Bluttransfusionen hielten sich die Leukocytenwerte endlich über 5 000 — 6 000/cmm. Unter langsamer Abheilung der ausgedehnten retroaurikulären Wunde besserte sich auch der Allgemeinzustand der über 7 Monate bettlägerigen Pat., so daß sie abschließend wegen der hochgradigen Inaktivitätsatrophie der Beinmuskulatur in orthopädische Behandlung überwiesen werden konnte.

ERLÄUTERUNGEN ZUR GRAPHISCHEN DARSTELLUNG DER BLUTBILDWERTE DES FALLES WEBER.

In nebenstehender Abbildung sind für die Zeit vom 5. 1. 1950 bis 12. 7. 1950 die Temperaturwerte und Bluttransfusionen sowie die Zahlenwerte der Erythrocyten, Leukocyten und Granulocyten graphisch dargestellt.

Die Fieberkurve zeigt in den ersten vier Wochen der Behandlung septischen Charakter mit entsprechenden Steigerungen bei den Komplikationen. Mitte Februar treten vor der Spaltung des Nackenabscesses wieder Temperaturen um 39 Grad auf, Ende April steigt das Fieber auf 40 Grad.

In der Leukocytenkurve fällt vor allem vom 6. bis 10. 1. der plötzliche Leukocytensturz von 8 000 auf 700 Zellen auf. Am 9. 1. finden sich nur 108 Granulocyten im cmm Blut.

Nach der Jugularisresektion und der Sin.-Operation schwankte die Leukocytenzahl zwischen 1 000 und 5 000, um nach der Spaltung des Nackenabscesses wieder auf 3 200 abzusinken. Nach einer Leukocytose von 10 600 am 17. Februar fiel die Zahl der weißen Blutkörperchen nach der tiefgreifenden Revision und Bulbusoperation auf 3 300 ab. Die Granulocytenkurve folgt in relativ gleichbleibendem Abstand.

Die Zahl der Erythrocyten hält sich während des Krankheitsverlaufs immer über oder um 3 Mill., und steigt im Laufe der Behandlung bis auf 4 bzw. 4,5 Mill. Zellen an.

Zusammenhängend betrachtet fallen besonders die Leukocytenstürze nach den verschiedenen Operationen im Kopfgebiet auf, während das rote Blutbild nicht besonders darauf reagiert.

Es liegt in der Natur der Behandlung, daß die Sulfanomidapplikationen mit den Zeitpunkten der Operationen und somit mit denen der septischen Zustände zusammenfallen. Ein Zusammenhang zwischen Sulfonamidbehandlung und Leukocytensturz ist infolgedessen nicht klar zu erfassen. Gegen einen solchen Zusammenhang spricht das Ansteigen der Leukocytenzahl bis über 11 000 trotz Protocidgaben von 50 g Anfang Februar, und die Leukocytose am 6. Mai nach 38 g Supronal.

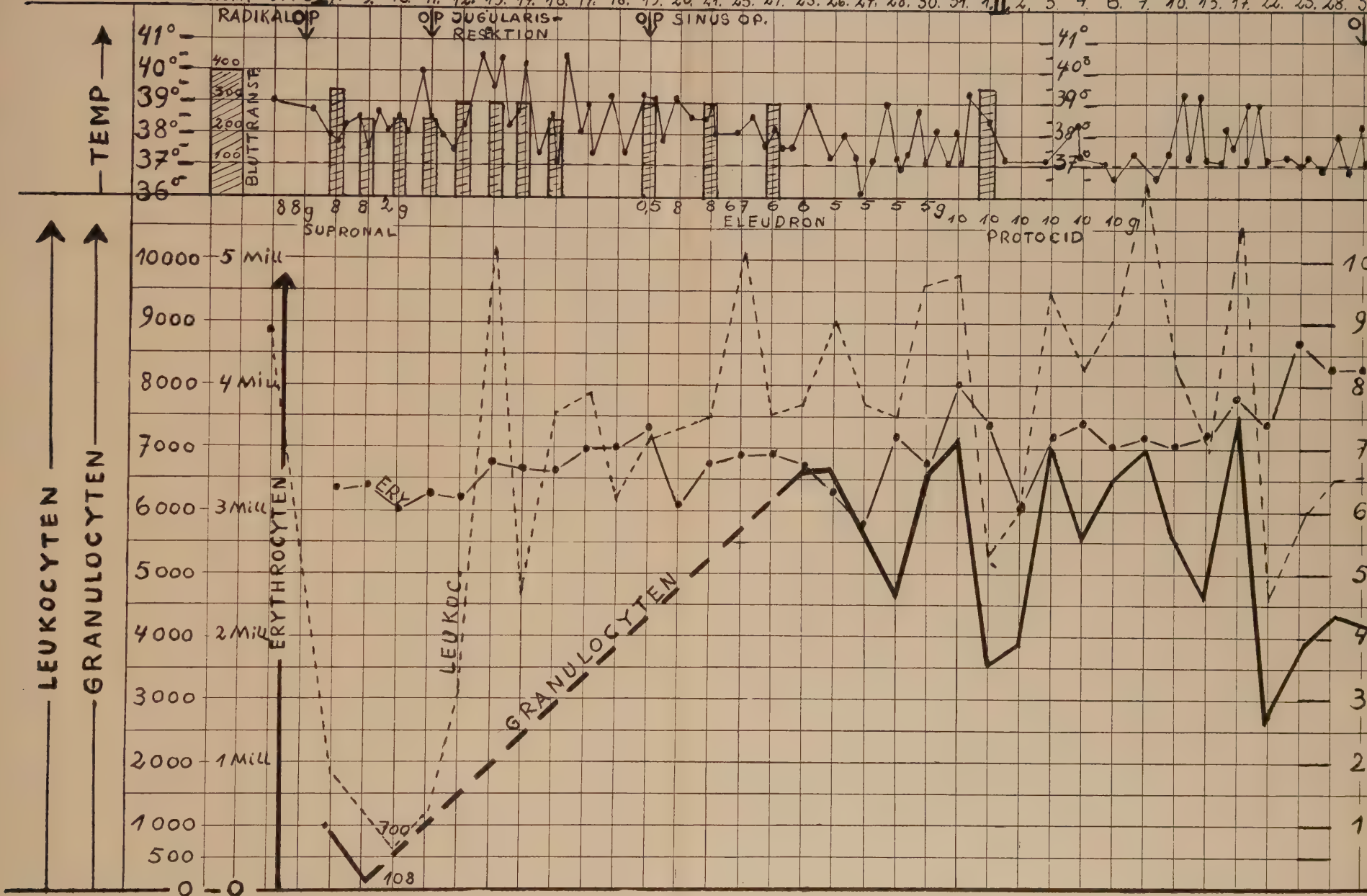
Ohne Zweifel ist der günstige Einfluß der Bluttransfusionen auf das Ansteigen der Leukocyten aus der Kurve zu ersehen. Die gestrichelten Teile der Granulocytenkurve überbrücken die Zeitspannen, während denen kein Diff. Blutbild gemacht wurde.

WEBER, BERTHA

JANUAR

FEBRUAR

Datum: 5. 6. 7. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 30. 31. 1. 2. 3. 4. 6. 7. 10. 13. 17. 22. 25. 28. 5.



IV

Der Krankheitsverlauf des oben beschriebenen Falles wird kompliziert durch das Ineinandergreifen der Symptome zweier Krankheiten: am ersten Tag der Beobachtung beherrschte die Sinusthrombose mit ihren charakteristischen klinischen Zeichen das Krankheitsbild, während am folgenden Tag (7. 1. 1951) der erste Leukocytensturz und damit die Symptome der Agr. hinzukamen. Beim weiteren Verlauf ist eine genaue Differenzierung nach der Symptomatik der Sin. Thrombose bzw. der Agr. schon insofern kaum möglich, da sich die Symptome beider Krankheiten teilweise decken.

Vor der Radikal- und Sinusoperation am 6. 1. entsprach jedoch das klinische Bild mit schlechtem A. Z., Fieber um 39 Grad, und Kopfschmerzen mit vorangegangenem Erbrechen den Symptomen der Sin. Thrombose. Am Tage nach der Operation sanken die Leukocyten erstmalig auf 1800 Zellen ab, von diesem Zeitpunkt an veränderte sich der weitere Verlauf durch die hinzugekommene Insuffizienz des Leukocytensystems, und die nun folgenden Krankheitserscheinungen sind teils der otogenen Septicopyämie, teils der Agr. zuzuschreiben.

In diesem Zusammenhang ist eine Zusammenfassung der allgemeinen Symptomatik der Sin. Thrombose, unter besonderer Berücksichtigung der Toxizität, und der sich daraus ergebenden Gesichtspunkte für den beobachteten Fall von besonderem Interesse.

Die Infektion des Sinus erfolgt entweder von der entzündlich veränderten Schleimhaut der Warzenfortsatzzellen aus über kleinste, in den Sinus einmündende Knochenvenen, oder, und das ist weit häufiger der Fall, durch ein direktes Übergreifen der Entzündung auf den Sinus, wobei es zunächst zu einer Periphlebitis und dann zur Schädigung aller Gefäßschichten kommt. Sobald der Prozeß an die Intima vordringt und das Endothel lädiert, sind die Voraussetzungen für die Thrombose gegeben.

Ausdehnung und Größe der Thromben variieren stark, ein Überspringen von Gefäßabschnitten, die von Gerinnseln frei bleiben, kommt vor. Am häufigsten ist der Sin. sigmoides betroffen, danach folgt die Bulbusthrombose, wobei hier das Übergreifen der Infektion durch die Paukenhöhlenbodenvenen vor sich geht.

Die Ausbreitung der Thromben kann sowohl hirnwärts bis zum Confluent sinuum oder darüber hinaus bis in den Sin. longitudinalis,

als auch herzwärts über den Bulbus cranialis v. jug. bis zur V. jugularis und weiter bis in die V. cava erfolgen. Außerdem können die Sin. petrosus sup. und inf. betroffen sein und endlich kann auch eine Thrombose auf den Sin. cavernosos übergreifen.

Das Schicksal der in den Hirnblutleitern gebildeten Thromben und damit auch die klinischen Symptome sind weitgehend von der Virulenz der Erreger abhängig.

BLOHMKE unterscheidet zwei große Gruppen von Sin. Thrombosen: Erstens „die gutartige, kurzdauernde, spontan heilende, fieberhafte Sin. Thrombose“, bei der der Prozeß lokal begrenzt bleibt und bei der nach Selbsteröffnung der Sinuswand die spontane Entleerung des vereiterten Thrombus nach außen erfolgt, und zweitens „die bösartige, metastasierende, mit Schüttelfrösten einhergehende, fieberhafte Sin. Thrombose“, bei der nach infektiöser Erweichung infizierte Thrombenteile in die Blutbahn ausgeschwemmt werden.

Beide Arten können aus einem zunächst blanden, erst später infizierten Thrombus entstehen, oder es erfolgt eine direkte Durchwanderung der Bakterien durch die Gefäßwand, die eine Endophlebitis nach sich zieht, in deren Folge sich ein von vorne herein infizierter Thrombus bildet.

Mit der großen Zahl der möglichen pathol. anatom. Vorgänge variiert auch die klinische Symptomatik der Sin. Thrombose. Bei dem oben beschriebenen „Fall Weber“ hatte sich — wie der Operationsbefund zeigte — das Cholesteatom unter Zerstörung des Tegmen tympani bis zur Dura der mittleren Schädelgrube ausgebreitet, während außerdem die ganze Pauke vom Antrum bis zur Tube mit großen Cholesteatommassen ausgefüllt war. Es ist nach diesem groben anatomischen Befund ohne weiteres verständlich, daß eine Affektion sowohl des Sin. sigm. als auch des Bulbus v. jug. mit anschließender Thrombose erfolgen konnte. Die Operationsbefunde bei der Jugularisresektion und der späteren Eröffnung des Sin. transv., der fast bis zum Sin. rect. thrombosiert war und der weitere Krankheitsverlauf bestätigten die Diagnose „bösartige metastasierende, mit Schüttelfrösten einhergehende, fieberhafte Sinusthrombose“.

Außerdem bestand, wie der veränderte Liquor und der Operationsbefund, bei dem die Dura der mittleren Schädelgrube neben einer Hyperämie gestaute, stark blutene Gefäße zeigte, bewiesen, eine Beteiligung der Meningen im Sinne einer kollateralen Begleitmeningitis.

Die Infektion der Blutbahn und damit das Auftreten der charakteristischen Symptome geht so vor sich, daß entweder Bakterien ins Blut übertreten und, da sie ohne weiteres die Lunge passieren, in der Peripherie (Haut, Muskeln, Gelenke) Metastasen setzen (oft nach akuter Otitis) oder der Thrombus zerfällt und einzelne Thromben-

teilchen werden weggeschwemmt und es kommt zum Lungeninfarkt bzw. Lungenabscess (meist bei einer akut exacerbierten chron. Otitis). Außerdem sind Fälle bekannt (meist nach akuten Prozessen), bei denen ohne makroskopischen Befund am Sinus und ohne Thrombus ein Übertreten von Toxin oder Bakterien in die Blutbahn stattfand (BLOHMKE).

Die Sin. Thrombose braucht im Anfangsstadium keine auffallenden Allgemeinerscheinungen hervorzurufen. Subjectiv gehören Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Erbrechen bei schlechtem Allgemeinbefinden zu den Anzeichen einer beginnenden Phlebitis oder Sin. Thrombose. Diese wenig alarmierenden Symptome lassen den Arzt oft nur eine Grippe oder „Kopfgrippe“ vermuten, eine Diagnose, die bei dem oben beschriebenen Fall auch in der Anamnese auftaucht.

Sobald sich jedoch die erste Ausschwemmung von Thrombenteilchen, Bakterien oder deren Toxine in die Blutbahn vollzieht, treten schlagartig unverkennbare Krankheitserscheinungen auf: Temperaturen von 40 bis 41 Grad, die in wenigen Stunden bis zur Norm zurückfallen können bei entsprechendem Puls, schwere Störung des Allgemeinbefindens, und Schüttelfröste bei jeder neuen Ausschwemmung von Thrombenpartikeln in die Blutbahn.

Häufig kommt es zu metastatischen Prozessen in der Lunge in Form von Infarkten oder Abscessen, an die sich meist eine Pleuritis anschließt (speziell bei Thrombosen des Bulbus und der V. jug.), während bei Bakteriämien, bei denen keine Thrombenteile, sondern nur Mikroorganismen in die Blutbahn überschwemmen, Metastasen im Hirn, in Muskeln und Gelenken, im subcut. Bindegewebe, im Auge, in den Nieren und am Endocard beobachtet werden.

Allerdings können auch allgemeine toxinämische Erscheinungen mit hohen Temperaturen auftreten, ohne daß ein Thrombus nachzuweisen ist, und zwar dann, wenn im Gefolge einer virulenten akuten Otitis eine Mastoiditis ausgelöst wird, von der aus die Toxine durch die intakte Sinuswand in die Blutbahn gelangen.

Der weitere Verlauf geht unter den Zeichen der Sepsis oder der Pyämie — meist in einer Kombinationsform, der Septikopyämie — vor sich. Dabei sind die toxischen Erscheinungen abhängig von der Virulenz der Erreger (meist Staphylokokken oder Streptokokken) und von der Reaktionslage des befallenen Patienten. Es kommt, wenn nicht operativ eingegriffen wird, zur vollendeten Sepsis mit anhaltendem Fieber und Milztumor bei zunehmendem Kräfteverfall. Eine Nephritis oder Endocarditis kann sich einstellen und der Tod tritt ein unter den Zeichen des septischen Marasmus.

Im Hinblick auf die bei dem mitgeteilten „Fall Weber“ plötzlich aufgetretene Agranulocytose, interessiert bei der Besprechung der Toxicität der Sin. Thrombose besonders die Frage, ob es sich bei

den Leukocytenstürzen nicht um eine „Erschöpfungs- oder Aufbrauchsneutropenie“ im Sinne des BOCKschen Schemas über leukopenische Zustände handelt, wie sie nach jeder Sepsis oder der „Sepsis tuberkulosa akutissima“ oder anderen foudroyanten Bakteriämien vorkommen. Dabei ist in diesen Fällen die Leukopenie aufzufassen als Aufbrauchszustand eines maximal tätigen Knochenmarks.

Die Aufbrauchsneutropenie setzt jedoch einen chronisch septischen Prozeß voraus (meist über Monate gehend) und verläuft mit einer deutlichen Beeinträchtigung des roten Blutbildes als „Teilbild einer Panmyelophitise“ unter langsamem Absinken der Leukocytenzahl.

Im „Fall Weber“ trat der Leukocytensturz schlagartig ein, ohne daß das rote Blutbild wesentlich verändert war, außerdem fehlte der vorangehende, lang andauernde septische Prozeß, so daß eine Aufbrauchsneutropenie mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen ist.

V

Die Diagnose „Infektiös allergische Agranulocytose“ setzt, nach den oben erwähnten Ansichten BOCKs, Bedingungen voraus, die die Möglichkeit der Einreihung vieler mit Leukopenie einhergehender Krankheiten unter den Begriff Agr. stark begrenzen.

Eine der wesentlichsten Vorbedingungen der Diagnose „infekt. allerg. Agr.“ ist der Ausschluß der allergisch-toxischen Wirkung von Arzneimitteln. Es liegt auf der Hand, daß diese Bedingung, bei der heute weit verbreiteten Anwendung von Amidopyrinpräparaten, Sulfonamiden und Barbitursäuren, nur schwer zu erfüllen ist.

Bei dem oben beschriebenen Fall ergab jedoch die eingehende Rücksprache mit der Patientin selbst, ihren Angehörigen und dem Hausarzt, daß sie aus Abneigung gegenüber Tabletten und Pillen nur ganz selten Medikamente eingenommen habe. Seit 1945 sind von ihr mit Sicherheit höchstens 6 bis 8 mal Spalttabletten ($\frac{1}{2}$ —1 Tabl.) genommen worden.

Ende Dezember verschrieb ihr der Hausarzt bei Verdacht auf „Kopfgrippe“ Chinin-Redoxon. Den größten Teil dieses Präparates hat die Pat. jedoch nicht verbraucht. Parenteral hat sie in den letzten Jahren ebenfalls keine Mittel bekommen.

Am 5. 1. 1950 wurden bei Beginn ihres septischen Zustandes zweimal 8 g Supronal gegeben. Nach der Radikaloperation am 6. 1. außer Kreislaufmitteln und 1,2 Mill. E. Penicillin nochmal 18 g Supronal. Am 10. 1. erreichte die Leukocytenzahl mit nur 700 Zellen den niedrigsten Wert. Von diesem Zeitpunkt an sind der Pat. im Laufe von 5 Tagen 34 g Supronal gegeben worden.

BOCK setzt für die Sulfonamidagranulocytose 10—27 Behandlungstage mit mindestens 50 g oder mehr Sulfonamiden voraus.

TZANK hat schon nach 14 g in 6 Tagen und OLDBERG nach 26 g in 8 Tagen tödliche Agr. erfahren.

DAGENAN (nach BICKEL u. DUBOIS-FERRIERE) beschreibt 1943 einen Fall von Agr. nach Cibazol, bei dem sich durch Applikation von nur 0,5 und 0,3 g des Medikamentes 2 Rezidive herbeiführen ließen. Jedesmal war der Leukocytensturz begleitet von Fieber, Schüttelfrost und Exanthem.

Sieht man bei dem oben beschriebenen Fall Weber von dieser geringen Möglichkeit einer Sulfonamid-Agr. ab, so sind die Bedin-

gungen für die Einreihung des Falles unter den Begriff „Infektiös-allergische Agranulocytose“ gegeben.

Nach den oben beschriebenen Vorstellungen BOCKs bewirken „die nicht faßbaren Keimmengen oder Bakterienstoffe des chronischen Infekts“ (in diesem Fall die Cholesteatomeiterung mit der sich anschließenden Phlebitis) eine Sensibilisierung des Knochenmarks. Die Steigerung des Einflusses des Herdes durch das Übergreifen der Entzündung auf die Sinus und die damit verbundene, und durch die Operation begünstigte, massierte Wirkungsmöglichkeit auf das Knochenmark, läßt den Verdacht aufkommen, daß in dem oben beschriebenen Fall die Sinusthrombose als Ursache einer infektiös-allergischen Agr. anzusehen ist. Die in der Leukocytenkurve auffallenden Leukopenien nach den operativen Eingriffen lassen vermuten, daß Manipulationen an den Herden zu einer Überschwemmung des Blutes mit dem Agr. hervorruufenden Agens, und damit zu dessen Wirkung auf das granulopoetische System führen.

Für den Ohrenarzt ist dieser Fall insofern von Bedeutung, als erstens das Auftreten einer Agr. nach Sin. Thrombose besonders auffällt und zweitens daran erinnert wird, daß eine Agr. durchaus ohne die typischen Veränderungen an den Schleimhäuten der Mundhöhle und der oberen Luftwege verlaufen kann. Die regelmäßige Kontrolle des weißen Blutbildes ist angebracht bei allen Pat. mit chron.-infektiösen Herden im Kopfgebiet, besonders bei schwerem Krankheitsbild oder wenn Eingriffe an den Herden angezeigt sind.

VI

LITERATURVERZEICHNIS

- BAKALOS u. S. THADDEA, *Klin. Wochenschr.* (1940) II 741—42
- BICKEL G. u. H. DUBOIS-FERRIERE *Rev. med. Suisse rom.* 63, 130—141 (1943)
- BLOHMKE A., *Chirurgie des Ohres*
- BOCK H. E. *Vortr. aus der prakt. Med.* 18 Heft (1946)
- BRYANT B. *Arch. of Otolaryng.* 20, 665—667 (1934)
- CASAUBON A. u. PINTOS *Semana med.* (1933) II, 658—660
- COLARIZI A. *Bull. Accad. med. Roma* 59, 280—288 (1933)
- DENNIS, E. WESTERVELT, *Pract. Ot. etc. Berl. u. Basel* 1, 174—185 (1938)
- GAVECKI M. C. *Diss.* 1935 Hamburg
- HAARD W., *Zentr. Bl. H. N. O.* (Nov. 1949)
- HANAUER H., *Diss. Frankf./M.* (1936)
- HEILMEYER u. BEGEMANN in BERGMANN FREY, *Handbuch der inn. Med.* Bd. 2 (1951)
- HERLEMAN A., *Diss.* 1923 Leipzig
- KROLL K., *Diss.* 1933 Frankf./M.
- LARSEN B., *Acta oto-laryng. Stockholm* 21, 13—18 (1934)
- LASCH F., *Münchener Med. Wochenschr.* 1940 II
- LÜSCHER E., *Kurze Klinik der H. N. O.-Krankheiten.* 1948 Basel
- MIHALJEVIC F., *Lijecn. Vjesn.* 59, 151—155 (1937)
- MENNING H., *Dtsch. Zahnärztl. Wochenschr.* 329—330 (1937)
- MOLEN L. VAN DER, *Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indie* (1939) 756—766
- PRINGLE B. u. R. H. MITCHELL, *Brit. med. J.* 4127 (1940)
- PRIESACK J., *Diss.* 1935 München
- RACHEFF M. u. MARIN P. *Ib. Univ. Sofia med. Fak.* 17, 319—332 (1940)
- SCHREIEGG H., *Diss.* 1935 Würzburg
- SCHULTZ W., *Vorträge aus der prakt. Medizin* 1946
- SERVAIS R., *Rev. belge Stomat.* 37 (1940)
- SHARP, J. CLARENCE u. A. H. COCHRAN jr., *Ann. of otol.* 42, 498—503 (1933)
- STEURER, La. *Rh. Ot. Febr.* (1949)
- WERSCHRATSKIS S. A., *Nov. Chir. Arch* 40, 353—355 (1938)
- ZEILFELDER K., *Diss.* 1941 Heidelberg

Zusammenfassung

Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, einen Krankheitsfall zu beschreiben, bei dem als Folge eines otogenen Infekts (Sinusthrombose) eine Agranulocytose zum Ausbruch kam. Dabei soll der Versuch gemacht werden, die Zusammenhänge zwischen Infekten im Kopfgebiet und ihren Auswirkungen im leukopoetischen Gewebe zu klären.

Die Einleitung bringt, nach einer kurzen Orientierung über den beobachteten Fall, einen geschichtlichen Überblick über die Entwicklung der Agranulocytoseforschung, angefangen mit der ersten Beschreibung des Krankheitsbildes von Werner Schultz 1922, über die umwälzende Entdeckung der Einwirkung von Arzneimitteln auf das Knochenmark, bis zu den heutigen Auffassungen, nach denen es sich bei der Agr. um eine allergische Reaktion des Granulocytensystems handelt.

Im zweiten Kap. kommen neuere Ansichten über Aetiologie und Pathogenese der Agr. zur Darstellung. Dabei werden vor allem die Arbeiten von BOCK 1946 und HEILMEYER u. BEGEMANN 1950 berücksichtigt. Das BOCKsche Schema über Neutropenien und zwei Tabellen über Medikamente und Infekte, die eine Überempfindlichkeitsagranulocytose hervorrufen können, werden verwandt.

Mit diesen Darstellungen über den neueren Stand der Agr.-Forschung soll die Möglichkeit der Einreihung des zweifellos als Neuheit imponierenden Falles in die Systematik der Neutropenien erörtert werden.

Bei der Folgenden Besprechung der Einwirkung von Foci auf das Knochenmark kommt eine Veröffentlichung von DENNIS zur Darstellung, nach der der Verfasser schon 1939 in Tierexperimenten agragulocytotische Schübe nach Inplantation von künstlichen Foci bei Ratten beobachtete.

In diesem Zusammenhang wird mit Rücksicht auf den zu beobachtenden Fall der Begriff der „sensibilisierenden Vorkrankheit“ erörtert, wobei die Bedeutung allergischer Vorgänge beim Zustandekommen einer Agr. besonders berücksichtigt wird.

Zur weiteren Erläuterung kommen 8 Fälle (5 davon aus der Zahnheilkunde) aus der Literatur zur Darstellung, bei denen, analog dem an der Univ.-Ohrenklinik Frankfurt a. M. beobachteten Fall Weber, nach Infekten im Kopfgebiet eine Agr. zum Ausbruch kam. Anschließend werden weitere Faktoren, die zur Entstehung einer Agr. beitragen können, erörtert.

Im dritten Kap. wird der beobachtete Fall von Agr. nach Sin.-thrombose ausführlich beschrieben. Die während der Krankheit gewonnenen Blutbilder werden zusammen mit den Fieberkurven und den Bluttransfusionen graphisch dargestellt. Dabei fallen Zusammenhänge auf zwischen septischem Fieber, Operationen und Granulocystenstürzen, die besonders erörtert werden.

Im folgenden wird die Symptomatik der Sin.-thrombose unter besonderer Berücksichtigung ihrer toxischen Einwirkung auf das Knochenmark zusammengefaßt. Die Ausbreitung einer Sin.-thrombose auf Grund der verschiedenen pathol. anatom. Möglichkeiten und die daraus resultierenden klin. Erscheinungen kommen zur Darstellung. Es wird festgestellt, daß es sich bei dem „Fall Weber“ um ein Ineinandergreifen von Symptomen der gleichzeitig ablaufenden Sin.-thrombose und Agranulocytose handelt, eine Tatsache, die das klinische Bild wesentlich kompliziert. Besonders wird eine strenge Trennung angestrebt zwischen den Aufbrauch- oder Erschöpfungsneutropenien, wie sie nach jeder Sepsis oder nach foudroyanten Bakteriämien vorkommen können, und den agranulocytotischen Schüben bei dem beschriebenen Fall.

Im letzten Kap. erfolgt die Besprechung der Ätiologie und Genese des „Falles Weber“, wobei zunächst eingehend die Möglichkeit einer Arzneimittelagr. ausgeschlossen wird. Vielmehr wird die Ursache des Ausbruchs der Agr. in der sensibilisierenden Vorkrankheit gesucht: die nicht faßbaren Keimmengen oder Bakterienstoffe des chronischen Infektes (Cholesteatomeiterung, Phlebitis) führen zu einer Sensibilisierung des Knochenmarks, das dann nach Einbruch des Herdes in die Blutbahn bzw. nach Operationen an denselben und der damit verbundenen Überschwemmung des Kreislaufs mit dem agr. machenden Agens zu einer anaphylaktischen Krise des gesamten Granulocytensystems führt, die sich klinisch als Agr. äußert.

Bei dem hier beschriebenen Fall handelt es sich also um eine infektiös-allergische Agr., die als Folge eines otogenen Infekts aufzufassen ist, ein Ereignis, das zweifellos eine große Seltenheit darstellt.

Abschließend wird die Bedeutung des Falles für die H. N. O.-Klinik erörtert, wobei es ein weiteres Ziel der Arbeit ist, auf die Möglichkeit des Ausbruchs einer Agr. nach operativen Eingriffen an alten Herden im Kopfgebiet hinzuweisen.

Meine Ausführungen habe ich vorgenommen auf Anregung des Herrn Professor Dr. A. Blohmke, der mir auch mit Ratschlägen freundlichst zur Seite gestanden hat. Ihm hierfür ergebensten Dank auszusprechen, ist mir ein besonderes Bedürfnis.

Lebenslauf

Am 15. Mai 1922 bin ich als Sohn des Dr. med. Otto Sommer in Bad Ems geboren. Vom 6. bis 10. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule in Bad Ems, danach kam ich in die Oberschule für Jungen, ebenfalls in Bad Ems, wo mir am 1. Oktober 1940 die Reife zugesprochen wurde.

Erst 1943 erfolgte meine Zulassung zum Studium, das ich jedoch nach zwei Semestern auf Grund der damals zwingenden Kriegslage unterbrechen mußte.

Im W. S. 1945/46 ließ ich mich in Heidelberg wieder immatrikulieren. Nach zwei weiteren Semestern bestand ich hier das Physikum.

Die klinischen Semester absolvierte ich zum größten Teil an der Universität Heidelberg. 1948 hörte ich zwei Kurse, Haut- und H.N.O.-Krankheiten, am Karolinischen Institut in Stockholm.

Am 21. Juli 1950 bestand ich in Heidelberg das medizinische Staatsexamen.

